

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Januar 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/007455 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 211/62,
249/08, 257/04, 271/10, 253/06, 231/26, 307/68, 235/18,
A61K 31/17, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007078

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Juli 2003 (03.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 31 627.9 12. Juli 2002 (12.07.2002) DE
103 06 503.2 17. Februar 2003 (17.02.2003) DE
103 20 326.5 6. Mai 2003 (06.05.2003) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: SCHOENAFINGER, Karl; Holunderweg
8, 63755 Alzenau (DE). DEFOSSA, Elisabeth; Schei-
dgraben 10, 65510 Idstein (DE). KADEREIT, Dieter;
Johann Strauss-Strasse 18a, 65779 Kelkheim (DE). VON
ROEDERN, Erich; Lindenstrasse 40, 65795 Hattersheim
(DE). KLABUNDE, Thomas; Liederbacher Str. 1, 65929

Frankfurt (DE). BURGER, Hans-Joerg; 8 Lawndale Av-
enue, Morristown, NJ 07960 (US). HERLING, Andreas;
Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (DE). WENDT,
Karl-Ulrich; Wolfsgangstr. 21, 60433 Frankfurt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

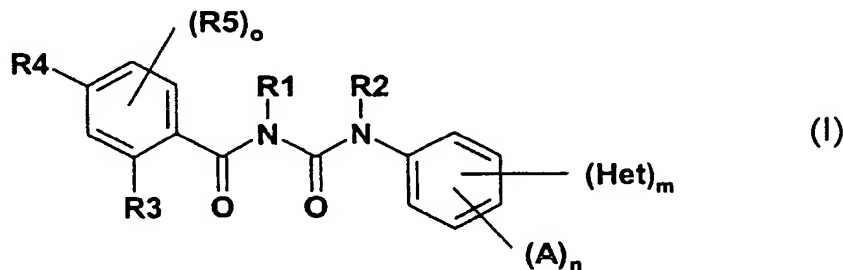
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED BENZOYLUREAS, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR
USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: HETEROZYKLISCH SUBSTITUIERTE BENZOYLHARNSTOFFE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTEL-
LUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to heterocyclically substituted benzoylureas, in addition to their physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives. The invention relates in particular to compounds of formula (I), in which the groups are defined as cited in the description, in addition to their physiologically compatible salts and to a method for producing said compounds. The compounds are suitable e.g. for treating type 2 diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft heterozyklisch substituierte Benzoylharnstoffe sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

WO 2004/007455 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

Heterozyklisch substituierte Benzoylharnstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

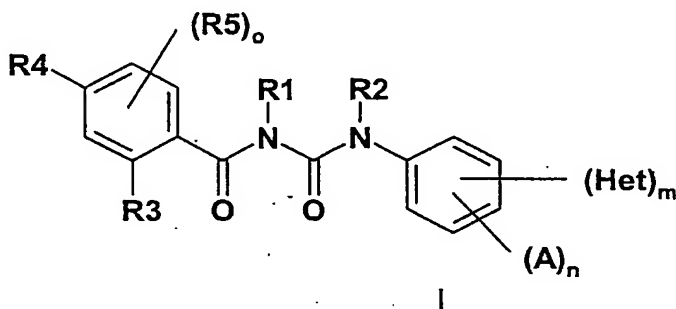
5

Die Erfindung betrifft heterozyklisch substituierte Benzoylharnstoffe sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits heterozyklisch substituierte Benzoylharnstoffe mit pestizider Wirkung
10 im Stand der Technik beschrieben (EP 0 242 322).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten.

15 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

20

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₄)-Alkyl oder N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

25

- R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- 5 R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- 10 A H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₁₋₂-(C₁-C₆)-Alkyl-, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder NHCOR₆, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder OCO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;
- 15
- 20 R6 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CO-(C₁-C₆)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, , (C₁-C₆)-Alkylen-CONH₂, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl, Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-heteroaryl oder CO-Heteroaryl, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, O-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₁-C₄-Alkyl) oder N-((C₁-C₄)-Alkyl)₂ und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S-COO-(C₁-C₄-Alkyl), N-((C₁-C₄)-Alkyl)₂ oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;
- 25
- 30 n 0, 1, 2 oder 3;
- m 1, 2, 3, 4 oder 5;

o 0, 1, 2 oder 3;

5 Het heterozyklischer 4- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 4 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei Pyrrol ausgenommen ist und wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7, R8 und R9;

10 R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, OH, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, (C₀-C₆)-Alkylen-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl; worin Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkylen und Aryl durch COOH, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, 15 CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OCO-(C₁-C₆)-Alkyl, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können; und worin 2 der Reste R7, R8 und R9 gemeinsam einen an Het ankondensierten Ring bilden können;

20 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

25

R1, R2 H;

R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl oder Br;

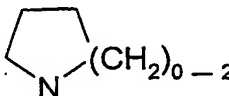
30 R5

H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-

(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

- A
5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₁₋₂-(C₁-C₆)-Alkyl-, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder NHCOR₆, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder OCO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;
- 10
- R₆
15 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CO-(C₁-C₆)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, , (C₁-C₆)-Alkylen-CONH₂, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl, Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-heteroaryl oder CO-Heteroaryl, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, O-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₁-C₄-Alkyl) oder N-((C₁-C₄)-Alkyl)₂ und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(C₁-C₄)-Alkyl, S-COO-(C₁-C₄-Alkyl), N-((C₁-C₄)-Alkyl)₂ oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;
- 20
- n 0, 1 oder 2;
- 25 m 1;
- o 0 oder 1;

Het Triazolyl, Tetrazolyl, Oxdiazolyl, Pyrazolyl, Benzimidazolyl, Furyl,

Triazinyl oder , wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7, R8 und R9;

5 R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, OH, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, (C₀-C₆)-Alkylen-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl; worin Alkyl, Alkenyl,
10 Alkynyl, Alkylen und Aryl durch COOH, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OCO-(C₁-C₆)-Alkyl, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

und worin 2 der Reste R7, R8 und R9 gemeinsam einen an Het ankondensierten Ring bilden können;

15 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Weiterhin bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

20 R1, R2 H;

R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl oder Br;

25 R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

30

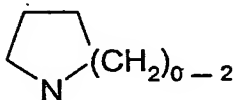
A H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl,, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

5 n 0, 1 oder 2;

m 1;

o 0 oder 1;

10

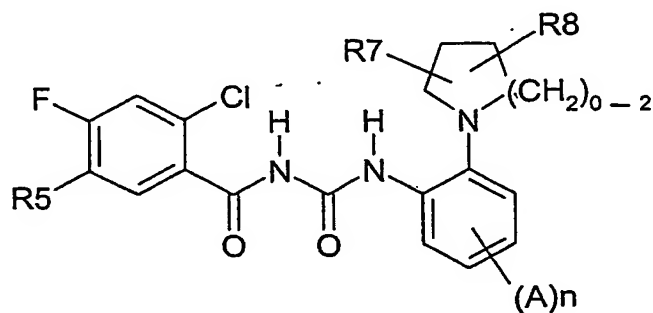
Het Triazolyl, Tetrazolyl, Oxdiazolyl, , Furyl, Triazinyl oder , wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7, R8 und R9;

15 R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, , (C₁-C₆)-Alkyl, OH, Oxo, , NH₂, , COOH, , COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl oder CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, ; worin Alkyl durch COOH, substituiert sein kann ;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia



Ia

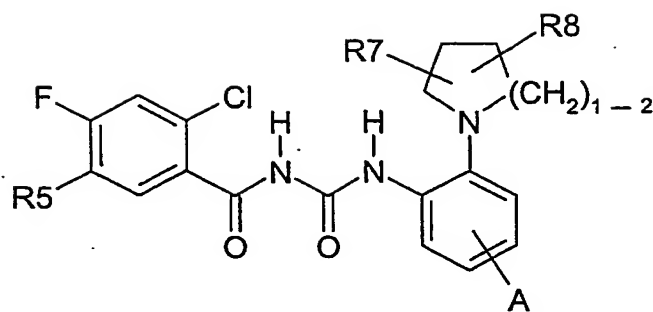
worin bedeuten

- 5 R5 H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 10 A H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 15 R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- R8 -(C=O)-X
- X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;
- 20 m 1, 2;
- n 1, 2;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25

Weiterhin ganz bevorzugt sind die Verbindungen der Formel Iaa,



Iaa

worin bedeuten

5 R5 H, F;

A H, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

R7 H, Phenyl;

10

R8 -(C=O)-X

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

15 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und
20 Mischungen davon.

Die Alkylreste in den Substituenten A, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 und R9 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

- 5 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer
- 10 Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Al-
- 15 kalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.
- 20 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.
- 25 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven
- 30 Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst
5 wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen
10 der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

15

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren
20 Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten
25 Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute
30 verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Am-

pullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

30

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,

Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, 5 nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger 10 hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, 15 gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

20

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie 25 Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers 30 sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die

Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

- 5 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

10

- Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im
15 allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

- Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster
20 vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit
25 kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

- Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit
30 den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den

Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

- 5 Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.
- Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise
- 10 Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,
- 15 Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.
- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
- 25 Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-
- 30 501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
5 Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757,
15 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
25 Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B.

30 HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
5 Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494,
15 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
25 Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
30 einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder
 5 den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy]-phenyl)methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit
 15 einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in
 20 Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-
 25 Aminö-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on
 30 Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-

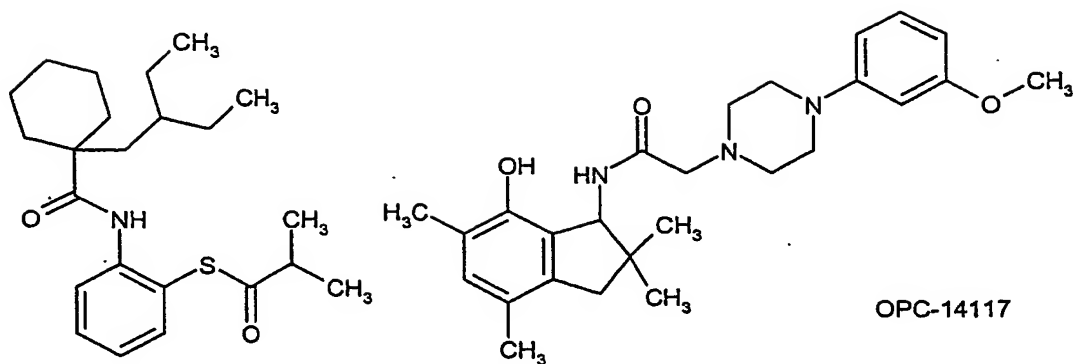
- Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid
- 5 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-
- 10 Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future*
- 15 (2001), 26(9), 873-881),
- DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.
- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.
- 25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.
- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.
- Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.
- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.
- 30 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob
5 enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

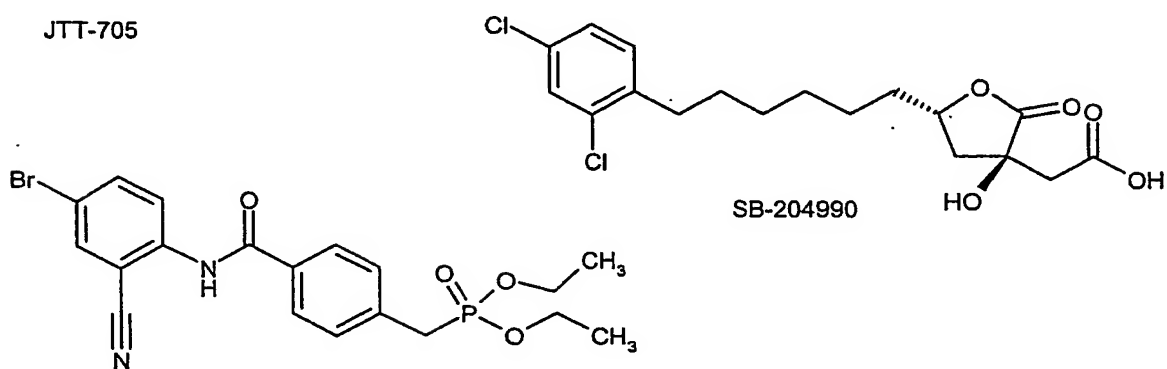
10

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

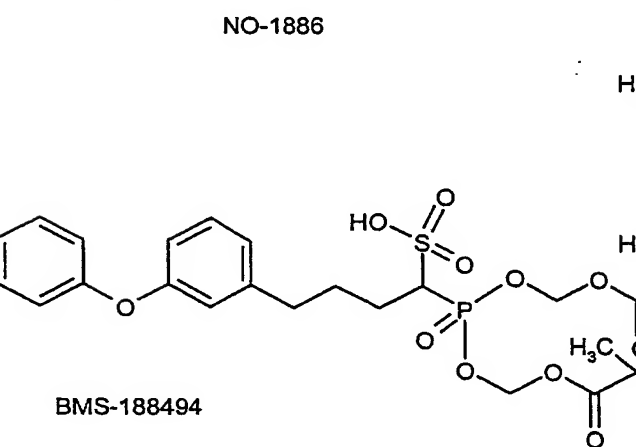
15



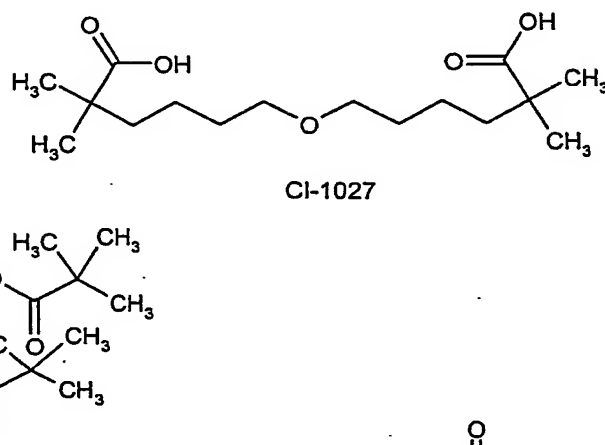
JTT-705



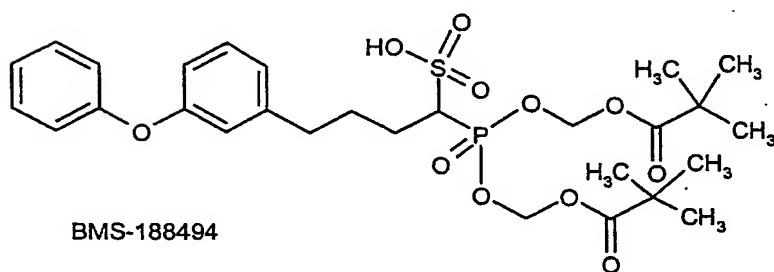
NO-1886



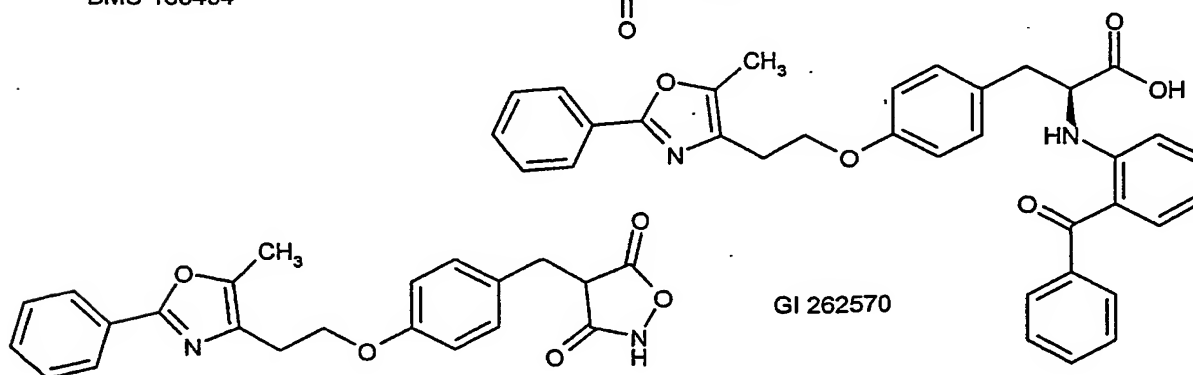
CI-1027



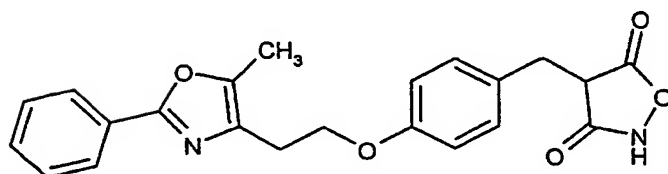
BMS-188494



GI 262570



JTT-501



Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Die gemessenen Fest-, bzw. Zersetzungspunkte (Fp.) wurden nicht korrigiert und sind generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

5

Beispiel 1:

a) 1-(3-Fluor-4-nitro-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol

Die Mischung bestehend aus 2,5 g 3-Fluor-4-nitro-phenylhydrazin, 1,2 g [1,2,3]Triazin und 50 ml Ethanol wurde 6 Stunden unter Umrühren zum Rückfluss erhitzt. Nach dem
10 Einengen des Reaktionsgemisches im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatografisch aufgearbeitet (LM: Dichlormethan:Methanol = 99:1; Kieselgel).
Ausbeute: 0,8 g Fp.: 99,9 °C

b) 1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol

15 In die Mischung bestehend aus 260 mg 1-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-1H-[1,2,4]triazol, 30 mg Pd/C und 30 ml Tetrahydrofuran wurde unter Normaldruck Wasserstoff eingeleitet, bis die theoretische Menge aufgenommen war. Nach dem Absaugen des Katalysators und Einengen des Gemisches am Vakuum wurde der verbleibende ölige Rückstand durch Säulenchromatografie gereinigt (LM: Dichlormethan:Methanol = 98:2; Kieselgel).
20 Ausbeute: 100 mg Fp.: 93,6 °C

c) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-(2-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-harnstoff

Zur Lösung von 75 mg 1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol in 4 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat
25 getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 84 mg Fp.: 195,0 °C

Beispiel 2:

30 a) 3-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazol

Die Mischung bestehend aus 590 mg 3-Methoxy-4-nitro-benzoesäurehydrazid, 6 ml Pyridin und 210 mg Thioacetamid wurde 2 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach dem

Erkalten wurden die flüchtigen Anteile bei 40 °C im Vakuum entfernt und der Rückstand einer säulenchromatografischen Reinigung unterworfen (Kieselgel, LM: Dichlormethan:Methanol = 95:5).

Ausbeute: 100 mg Fp.: 176,0 °C

5

b) 2-Methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenylamin

wurde durch Hydrierung von 100 mg 3-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazol in Gegenwart von Pd/C in THF hergestellt und ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

10 Ausbeute: 110 mg (roh) Fp.: 76,9 °C

c) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 35 mg 2-Methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenylamin in 15 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde dann abgesaugt, mit t-Butyl-methylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 33 mg Fp.: 269,1 °C

20

Beispiel 3:

1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 30 mg 2-Methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenylamin in 25 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde dann abgesaugt, mit Isopropanol verrührt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 50 mg Fp.: 227,5 °C

30 Beispiel 4:

a) [5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-essigsäureethylester

Zur Lösung von 633 mg 3-Methoxy-4-nitro-benzoesäurehydrazid in 2 ml N-Methylpyrrolidon wurden 477 mg Malonsäure-ethylester-imidsäure-ethylester Hydrochlorid gegeben und die Mischung 3 Stunden auf 140 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung mit 50 ml Wasser versetzt und das Produkt mit
5 Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Einengen der organischen Phase wurde säulenchromatografisch (Kieselgel, LM: Dichlormethan:Methanol = 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 220 mg

Fp.: Öl

10 b) [5-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-essigsäureethylester

Zur Lösung von 200 mg [5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-essigsäureethylester in 100 ml Ethanol wurden 50 mg Pd/C gegeben und in die Mischung bei Raumtemperatur Wasserstoff eingeleitet, bis die theoretische Menge aufgenommen war. Dann wurde der Katalysator durch Filtration abgetrennt und das

15 Filtrat eingengt.

Ausbeute: 140 mg

Fp.: Öl

c) [5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-essigsäure

Die Mischung von 140 mg [5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-

20 essigsäureethylester, 5 ml Methanol und 1 ml 1N Natronlauge wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden die flüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand mit 10 ml Wasser verdünnt und mit 1N Salzsäure auf pH 5 gestellt. Nach dem Verrühren wurde der Feststoff abgesaugt.

Ausbeute: 99 mg

Fp.: 135,5 °C

25

d) (5-(4-(3-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-ureido)-3-methoxy-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-essigsäure

Zur Lösung von 89 mg [5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-essigsäureethylester in 5 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-
30 Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril getropft und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 70 mg

Fp.: >300 °C (Zers.)

Beispiel 5:

5 a) 2-[3-Methyl-5-(2-nitro-phenyl)-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure

Die Mischung bestehend aus 1,8 g 2-Nitro-benzoesäurehydrazid, 1,6 g 2-Methyl-benzo[d][1,3]oxazin-4-on und 5 ml N-Methylpyrrolidon wurde 2 Stunden auf 80 °C unter Umrühren erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser bis zur leichten Trübung versetzt und 1 Stunde lang nachgerührt, wobei ein Niederschlag ausfiel, der
10 abgesaugt, aus Ethanol umkristallisiert und im Vakuum getrocknet wurde.

Ausbeute: 0,89 g

Fp.: 228,7 °C

b) 2-[3-Methyl-5-(4-nitro-phenyl)-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure

wurde entsprechend aus 4-Nitro-benzoesäurehydrazid hergestellt und aus Isopropanol
15 umkristallisiert.

Ausbeute: 0,6 g

Fp.: 275,4 °C

c) 2-[3-(2-Amino-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure

wurde durch Hydrierung von 400 mg 2-[3-Methyl-5-(2-nitro-phenyl)-[1,2,4]triazol-4-yl]-
20 benzoesäure in Gegenwart von Pd/C in Tetrahydrofuran hergestellt und durch Verrühren mit Dichlormethan gereinigt.

Ausbeute: 240 mg

Fp.: 179,4 °C

d) 2-[3-(4-Amino-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure

25 wurde durch Hydrierung von 270 mg 2-[3-Methyl-5-(4-nitro-phenyl)-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure in Gegenwart von Pd/C in Tetrahydrofuran hergestellt und durch Säulenchromatografie (Kieselgel, LM: Dichlormethan:Methanol = 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 75 mg

Fp.: 207,8 °C

30 e) 2-(3-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-phenyl}-5-methyl-[1,2,4]triazol-4-yl)-benzoesäure

Zur Lösung von 88 mg 2-[3-(2-Amino-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure in 3 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 120 mg Fp.: 194,7 °C

Beispiel 6:

a) 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-amidrazon Hydrochlorid

Die Mischung bestehend aus 6,8 g 4-Chlor-3-nitro-benzimidssäureethylester

10 Hydrochlorid, 100 ml Isopropanol und 3,75 ml Hydrazinhydrat wurde 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit 50 ml Isopropanol kurz verrührt, abgeaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,95 g Fp.: 150,2 °C

15 b) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4] triazol

Die Mischung bestehend aus 322 mg 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-amidrazon Hydrochlorid, 12 ml Toluol und 0,21 ml Orthoessigsäuretrimethylester wurde 60 Minuten auf 110 °C erhitzt. Das Lösemittel wurde im Vakuum bei 40 °C abgezogen und der Rückstand säulenchromatografisch (Kieselgel; Dichlormethan:Methanol =

20 98:2) gereinigt.

Ausbeute: 65 mg Fp.: 167,9 °C

c) 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]-triazol

Die Mischung bestehend aus 120 mg 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-methyl-4H-

25 [1,2,4]triazol, 30 ml Essigester und 644 mg Zinnchlorid wurde 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 40 °C eingeengt.

Ausbeute: 90 mg Fp.: Harz

d) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-5-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 85 mg 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]-triazol in 8 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 65 mg

Fp.: 227,4 °C

Analog wurden hergestellt:

10 e) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-harnstoff
Fp.: 294,5 °C

f) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-trifluormethoxy-4-(5-hydroxy-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-harnstoff
Fp.: >350 °C

15

Beispiel 7:

a) 2-Chlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamin

Die Mischung bestehend aus 1,07 g 4-Amino-3-chlorbenzonitril, 30 ml Xylol und 1,7 g Trimethylzinnazid wurde 8 Stunden bei 135 °C gerührt. Nach dem Erkalten wurden 25 ml Methanol zugefügt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die leichtflüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer abgezogen. Aus der so erhaltenen Mischung fiel beim Verrühren ein Feststoff aus, der abgesaugt und kurz im Vakuum getrocknet wurde. Dieser Feststoff wurde in 1N Natronlauge gelöst, filtriert und das Produkt durch ansäuern mit 2N Salzsäure gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

25 Ausbeute: 1,24 g

Fp.: 183,8 °C

b) 4-(1H-Tetrazol-5-yl)-2-trifluormethoxy-phenylamin

wurde analog aus 505 mg 4-Amino-3-trifluormethoxy-benzonitril erhalten.

Ausbeute: 360 mg

Fp.: 183,0 °C

30

c) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-chlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 100 mg 2-Chlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamin in 3 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 60 Minuten bei 40 °C gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 115 mg Fp.: 227,6 °C

d) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 100 mg 2-Chlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenylamin in 3 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat

10 getropft und die Mischung 60 Minuten bei 40 °C gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 86 mg Fp.: >300 °C

e) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-2-trifluoromethoxy-phenyl]-

15 harnstoff

wurde analog aus 100 mg 5-(4-Amino-3-trifluormethoxy-phenyl)-tetrazol erhalten.

Ausbeute: 56 mg Fp.: 276 °C

f) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-

20 harnstoff

wurde analog aus 100 mg 4-(1H-Tetrazol-5-yl)-2-trifluormethoxy-phenylamin und 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat erhalten.

Ausbeute: 98 mg Fp.: 215,0 °C

25 Beispiel 8:

a) 5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on

Zur Lösung von 850 mg 3-Methoxy-4-nitro-benzoesäurehydrazid (Fp.: 158,2 °C, aus 3-Methoxy-4-nitro-benzoesäuremethylester und Hydrazinhydrat in Isopropanol bei 80 °C hergestellt) in 25 ml Dioxan wurden 1,2 Äquivalente einer 20 %igen Phosgenlösung in

30 Toluol getropft und die Mischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen wurde der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 620 mg Fp.: 223,1 °C

b) 5-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on

In die Mischung von 550 mg 5-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on, 100 mg Pd/C und 50 ml Tetrahydrofuran wurde Wasserstoff unter Normaldruck bis zur theoretischen Aufnahme eingeleitet. Danach wurde vom Katalysator abgesaugt und die Mischung im Vakuum zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 500 mg Fp.: 206,3 °C

10 c) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[4-(5-hydroxy-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 103 mg 25-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on in 5 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril getropft und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 155 mg Fp.: 280,7 °C

Analog wurden hergestellt:

d) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-(5-hydroxy-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-phenyl]-harnstoff

20 Fp.: 229,7 °C

e) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[4-(5-hydroxy-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-harnstoff

Fp.: 293,1 °C

f) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-(5-hydroxy-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-phenyl]-harnstoff

25 Fp.: 222,9 °C

g) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-(2-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-phenyl)-harnstoff

Fp. : 204,0 °C

h) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-(2-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-phenyl)-harnstoff

Fp. : 199,6 °C

30

Beispiel 9:

a) 3-Methoxy-4-nitro-phenylhydrazin

Zur Lösung von 3,2 g 4-Fluor-2-methoxy-nitrobenzol in 15 ml N-Methylpyrrolidon wurden 4,5 ml Hydrazinhydrat getropft und die Mischung 2 Stunden gerührt, wobei anfangs leichte Erwärmung auftrat. Darauf wurde die Mischung mit 50 ml Wasser verdünnt und verrührt, wobei sich ein Niederschlag bildete, der abgesaugt und im
5 Vakuum getrocknet wurde.

Ausbeute: 3,25 g

Fp.: 162,5 °C

b) N'-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-hydrazinoameisensäure-methylester

Zur Lösung von 3,0 g 3-Methoxy-4-nitro-phenylhydrazin in 25 ml Dichlormethan und
10 6,6 ml Pyridin wurden bei Raumtemperatur langsam 1,5 ml
Chlorameisensäuremethylester zugetropft. Nach 2 Stunden wurden die flüchtigen
Anteile am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser
aufgenommen und nach dem schwachen Ansäuern mit 2N Salzsäure mit
Essigsäureethylester extrahiert. Nach dem Trocknen und Einengen der
15 Essigsäureethylesterphase verblieb ein fester Rückstand, der aus Isopropanol
umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 3,07 g

Fp.: 143,7 °C

c) 5-Methoxy-3-(3-methoxy-4-nitro-phenyl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on

20 Die Mischung bestehend aus 3,05 g N'-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-
hydrazinoameisensäure-methylester, 30 ml Dichlormethan, 5,2 ml Pyridin und 16,5 ml
einer 20%igen toluolischen Phosgenlösung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur
gerührt. Nach dem Einengen im Vakuum wurde der halbfeste Rückstand mit 50 ml
Wasser unter Zugabe von 3 ml 2N Salzsäure verrührt, der Feststoff abgesaugt und im
25 Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 2,8 g

Fp.: 145,1 °C

d) 3-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-5-methoxy-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on Hydrochlorid

In die Mischung bestehend aus 2,8 g 5-Methoxy-3-(3-methoxy-4-nitro-phenyl)-3H-
30 [1,3,4]oxdiazol-2-on, 250 ml Methanol und 0,3 g Pd/C wurde bei Raumtemperatur
Wasserstoff eingeleitet, bis die theoretische Menge aufgenommen war. Dann wurde
der Katalysator durch Filtration abgetrennt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand

wurde in Essigsäureethylester aufgenommen, das Produkt mit methanolischer Salzsäure gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,0 g

Fp.: 245,9 °C

5 e) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-(2-methoxy-4-(5-methoxy-2-oxo-3H-[1,3,4]-oxdiazol-3-yl)-phenyl)-harnstoff

Zur Lösung von 0,39 g 5-Methoxy-3-(4-amino-3-methoxy-phenyl)-3H-[1,3,4]oxdiazol-2-on Hydrochlorid und 0,2 ml Triethylamin in 5 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril getropft und
10 die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,16 g

Fp.: 211,1 °C

Analog wurde hergestellt:

15

f) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-(2-methyl-4-(5-methylamino-2-oxo-3H-[1,3,4]-oxdiazol-3-yl)-phenyl)-harnstoff

Fp.: 198,0 °C

20 g) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-chlor-4-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-harnstoff

Die Mischung von 138 mg 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-chlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-harnstoff, 180 mg Acetanhydrid, 260 mg Pyridin und 3 ml Dioxan wurde 8 Stunden auf 80 °C erhitzt. Nach dem Einrotieren im Vakuum wurde der Rückstand mit
25 Wasser/Eisessig verrührt, der gebildete Feststoff abgesaugt, in Dichlormethan/Methanol (1:1) gelöst und die Lösung durch Filtration vom unlöslichen Anteil getrennt. Nach dem Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit Ethanol verrührt und der Feststoff abgesaugt.

Ausbeute: 11 mg

Fp.: 198,2 °C

30

Beispiel 10:

a) 5-(2-Nitro-phenyl)-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-amin

Zur Lösung von 3,6 g 2-Nitro-benzoesäure-hydrazid in 20 ml Acetonitril wurden 4 ml einer 5M Bromcyanlösung in Acetonitril getropft. Dabei trat erst eine klare Lösung auf, dann fiel ein Niederschlag aus, der nach kurzem Nachrühren abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und im Vakuum getrocknet wurde.

5 Ausbeute: 4,3 g Fp.: 211,2 °C

b) 5-(2-Amino-phenyl)-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-amin

In die Lösung von 350 mg 5-(2-Nitro-phenyl)-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-amin wurde unter Normaldruck Wasserstoff eingeleitet, bis die theoretische Menge aufgenommen war.

10 Nach dem Absaugen des Katalysators und Einengen des Gemisches am Vakuum wurde der verbleibende ölige Rückstand durch Säulenchromatografie gereinigt (LM: Dichlormethan:Methanol = 95:5; Kieselgel).

Ausbeute: 200 mg Fp.: 199,0 °C

15 c) 1-[2-(5-Amino-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-phenyl]-3-(2-chlor-4,5-difluor-benzoyl)-harnstoff

Zur Lösung von 70 mg 5-(2-Amino-phenyl)-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-amin in 2 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

20 Ausbeute: 95 mg Fp.: 205,8 °C

Beispiel 11:

a) N-[4-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-acetamid

Die Mischung bestehend aus 610 mg N-(4-Cyano-2-trifluormethoxy-phenyl)-acetamid,

25 15 ml Isopropanol, 255 mg Hydroxylamin Hydrochlorid und 410 mg Natriumacetat wurde 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde der unlösliche Anteil abfiltriert, das Filtrat eingengt, in wenig Isopropanol aufgenommen, das Produkt durch Zugabe von Wasser bis zur ersten Trübung und anschließendem Verrühren ausgefällt, abgesaugt und getrocknet.

30 Ausbeute: 280 mg Fp.: 178,2 °C

b) N-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-acetamide

Die Mischung bestehend aus 130 mg N-[4-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-acetamid, 2 ml N-Methylpyrrolidon, 0,55 ml Pyridin und 0,049 ml Chlorameisensäure-ethylester wurde 5 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt und das Produkt mit 20 ml Essigsäureethylester 5 ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 40 °C eingedampft.

Ausbeute: 200 mg

Fp.: Harz

c) 3-(4-Amino-3-trifluormethoxy-phenyl)-4H-[1,2,4]-oxdiazol-5-on Hydrochlorid

10 Die Mischung bestehend aus 200 mg N-[4-(5-Oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-acetamid, 10 ml Methanol und 0,5 ml 4M Lösung von Salzsäure in Dioxan wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einrotieren der flüchtige Anteile verblieb ein gelbliches Öl.

Ausbeute: 190 mg

Fp.: Öl

15

d) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxdiazol-3-yl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 95 mg 3-(4-Amino-3-trifluormethoxy-phenyl)- 4H-[1,2,4]-oxdiazol-5-on Hydrochlorid und 0,054 ml Hünigbase in 4 ml Acetonitril wurde die Lösung 20 äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 55 mg

Fp.: 224,5 °C

25 Analog wurden die folgenden Beispiele hergestellt:

e) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxdiazol-3-yl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-harnstoff

Fp. 230,1 °C

30

f) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-chlor-4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-harnstoff

Fp. 243,6 °C

Beispiel 12:

a) 5-Methyl-2-(3-methyl-4-nitro-phenyl)-1,2-dihydro-pyrazol-3-on

- 5 Die Mischung von 500 mg 3-Methyl-4-nitro-phenylhydrazin, 0,32 ml Acetessigsäuremethylester und 20 ml Toluol wurde 8 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch am Vakuum eingeeengt und der Rückstand in t-Butyl-methylether verrührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

10 Ausbeute: 380 mg Fp.: 179,0 °C

b) 2-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-5-methyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-on

- In die Mischung von 350 mg 5-Methyl-2-(3-methyl-4-nitro-phenyl)-1,2-dihydro-pyrazol-3-on, 70 mg Pd/C und 50 ml Tetrahydrofuran wurde Wasserstoff unter Normaldruck
15 bis zur theoretischen Aufnahme eingeleitet. Danach wurde vom Katalysator abgesaugt, die Mischung im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in t-Butyl-methylether verrührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 280 mg Fp.: 59,3 °C

- 20 c) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-methyl-4-(3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-phenyl]-harnstoff

- Zur Lösung von 71 mg 2-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-5-methyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-on in 6 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril getropft und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur
25 gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 70 mg Fp.: 225,5 °C

Beispiel 13:

a) 1-[2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl]-3-(2-chlor-4,5-difluor-benzoyl)-harnstoff

- 30 Zur Lösung von 142 mg 2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenylamin in 8 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat getropft

und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 250 mg

Fp.: 268 °C (Zers.)

5 Analog wurden hergestellt:

b) 5-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-phenyl}-furan-2-carbonsäure

Fp. 239,3 °C

c) 5-{2-[3-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-ureido]-phenyl}-furan-2-carbonsäure

Fp. 236,3 °C

10

Beispiel 14:

a) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-methyl-4H-[1,2,4]triazin-5-on

Die Mischung bestehend aus 322 mg 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-amidrazon

Hydrochlorid, 12 ml Ethanol und 0,18 ml Ethylpyruvat wurde 60 Minuten auf 80 °C

15 erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgesaugt, mit etwas Ethanol gewaschen und im Vakuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 115 mg

Fp.: 247,1 °C

b) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5,6-dimethyl-[1,2,4]triazine

20 Diese Verbindung wurde analog dem vorstehenden Beispiel ausgehend von 2,3-Butandion erhalten.

Fp.: 167,7 °C

c) 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-6-methyl-4H-[1,2,4]triazin-5-on

25 Diese Verbindung wurde durch Reduktion von 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-methyl-4H-[1,2,4]triazin-5-on mit Zinnchlorid erhalten.

Fp.: 258,1 °C

d) 2-Chlor-5-(5,6-dimethyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-phenylamin

30 Diese Verbindung wurde durch Reduktion von 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5,6-dimethyl-[1,2,4]triazine mit Zinnchlorid erhalten.

Fp.: 211,8 °C

e) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-5-(6-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazin-3-yl)-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 60 mg 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-6-methyl-4H-[1,2,4]triazin-5-on in 8 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 75 mg Fp.: 236,6 °C

10 f) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-5-(5,6-dimethyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 75 mg 2-Chlor-5-(5,6-dimethyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-phenylamin in 8 ml Acetonitril wurde die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der

15 Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 105 mg Fp.: 229,2 °C

Beispiel 15:

a) 1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-3-carbonsäureamid

20 Die Mischung bestehend aus 1,62 g 2,5-Difluor-nitrobenzol, 1,9 g Nipecotamid und 10 ml NMP wurde 2 Stunden auf 80°C unter Umrühren erhitzt. Nach dem Erkaltenlassen wurden 30 ml Wasser zugefügt und die Mischung 30 Minuten lang bei RT gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

25 Ausbeute: 2,8 g Fp.: 142,5°C

b) 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-piperidin-3-carbonsäureamid-hydrochlorid

Die Lösung von 2,67 g 1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-3-carbonsäureamid in 100 ml THF wurde mit 260 mg Pd/C versetzt. Diese Mischung wurde unter
30 Normaldruck in der Schüttelente hydriert, bis die theoretische Wasserstoffaufnahme erfolgt ist. Dann wird die Mischung mit in Essigester gelöstem Chlorwasserstoff angesäuert, der Feststoff abgesaugt und mit Methanol

gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Tert. Butylmethylether verrieben und der Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,45 g

Fp. 159,2°C

5

c) 1-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-fluor-phenyl}-piperidin-3-carbonamide

In die Lösung von 109 mg 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-piperidin-3-carbonsäureamid-hydrochlorid in 5 ml Acetonitril wurde unter Umrühren die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoylisocyanat in Acetonitril getropft. Die Mischung wurde 6 bei RT gerührt und der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum bei RT getrocknet.

10

Ausbeute: 150 mg

Fp.: 216,0°C

15

Beispiel 16:

a) 1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure

Die Mischung bestehend aus 1,62 g 2,5-Difluor-nitrobenzol, 1,9 g Piperidin-4-carbonsäure und 10 ml NMP wurde 2 Stunden auf 80°C unter Umrühren erhitzt.

20

Nach dem Erkaltenlassen wurden 30 ml Wasser zugefügt und die Mischung mit 2N-Salzsäure schwach sauer gestellt und bei RT verrührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,4 g

Fp.: 143,7°C

25

b) 1-(2-Amino-4-Fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure-hydrochlorid

Die Lösung von 804 mg 1-(4-Fluor-2-nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure in 40 ml Essigester wurde mit 3,8 g Zinn-2-Chlorid versetzt und 2 Stunden bei RT gerührt.

Dann wurden 50 ml Wasser zugesetzt und die Mischung über eine Klärschicht

30

filtriert. Die Essigesterphase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert, wobei ein halbfester Rückstand verblieb, der direkt der weiteren Umsetzung unterworfen wurde.

Ausbeute: 395 mg Fp.: Rohprodukt

c) 1-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-fluor-phenyl}-piperidin-4-carbonsäure

5 In die Lösung von 53 mg 1-(2-Amino-4-fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäurehydrochlorid in 3 ml Acetonitril wurde unter Umrühren die äquimolare Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoylisocyanat in Acetonitril getropft. Die Mischung wurde 6 bei RT gerührt und der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum bei RT getrocknet.

Ausbeute: 75 mg Fp.: 215,9°C

10

Beispiel 39:

c) 1-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-fluor-phenyl}-piperidin-4-carbonsäure- Natriumsalz

15 Die 60°C warme Lösung von 100 mg 1-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-fluor-phenyl}-piperidin-4-carbonsäure in 8 ml Isopropanol wird mit der äquimolaren Menge 2N Natronlauge versetzt und nach Zugabe von 20 ml Wasser unter Umrühren langsam abgekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Isopropanol und Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 85 mg Fp. 160°C (Zers.)

20

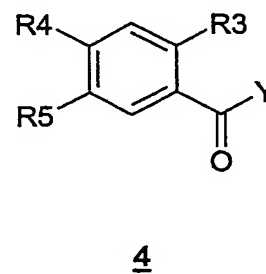
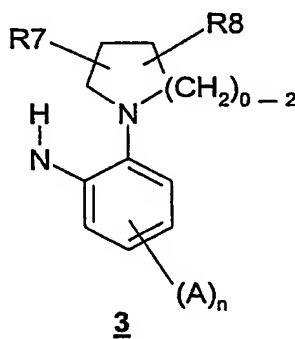
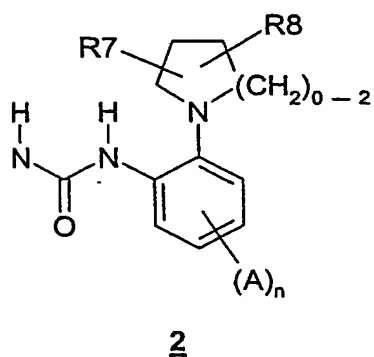
Beispiel 41:

c) 1-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-chlor-phenyl}-piperidin-4-carbonsäure

25 Die Mischung bestehend aus 90 mg 1-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-4-chlor-phenyl}-piperidin-4-carbonsäuremethylester (Bspl.15), 9,6 mg Lithiumhydroxid, 3 ml Wasser, 3 ml Methanol und 3 ml THF wird 36 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die flüchtigen Anteile werden im Vakuum bei RT abgezogen und der Rest mit 2N Salzsäure auf pH = 4 gestellt. Der sich dabei bildende Niederschlag wird abgesaugt und säulenchromatografisch gereinigt
30 (Kieselgel, LM: Methylenchlorid: Methanol = 9:1).

Ausbeute: 30 mg Fp.: Harz

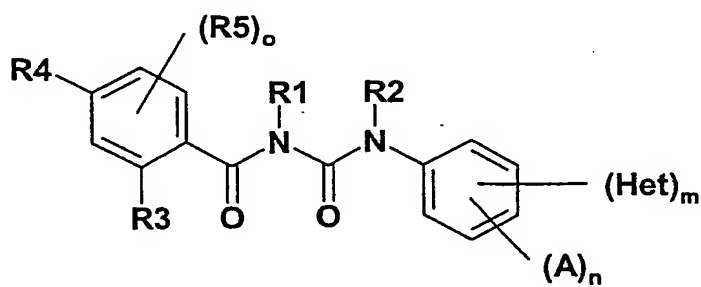
Die Verbindungen der Formel I können hergestellt werden, dadurch dass
 Harnstoffe der Formel 2 oder Anilinderivate der Formel 3 mit Aroyl-isocyanaten, mit
 5 reaktiven Säurederivaten, mit Säurechloriden oder mit Anhydriden, der Formel 4,



worin R3, R4, R5, R7, R8, A und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,
 10 umgesetzt werden.

Tabelle I

Verbindungen der Formel I



15

I

20

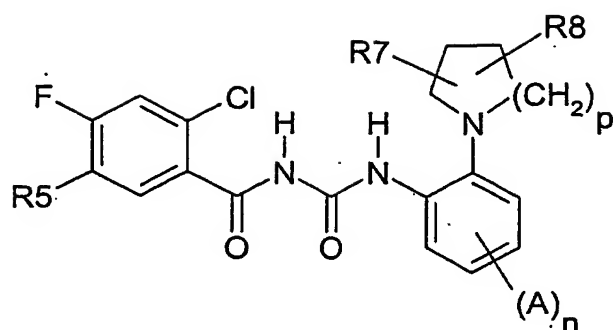
| Bsp. | R 1 | R 2 | R3 | R4 | (R5) _o | (A) _n | (Het) _m |
|------|--------|--------|----|----|-------------------|--------------------|--|
| 1c | H | H | Cl | F | 5-F | 2-Fluor | 4-((1,2,4)-Triazol-1-yl) |
| 2c | H | H | Cl | F | H | 2-OMe | 4-(5-Methyl-4H-(1,2,4)-triazol-3-yl) |
| 3 | H | H | Cl | F | 5-F | 2-OMe | 4-(5-Methyl-4H-(1,2,4)-triazol-3-yl) |
| 4d | H | H | Cl | F | H | 2-OMe | 4-(1,2,4-Triazol-3-essigsäure-5-yl) |
| 5e | H | H | Cl | F | 5-F | -H | 2-(5-methyl-4-(2-carboxyphenyl)- 4H-[1,2,4]-triazol-3-yl) |
| 6d | H | H | Cl | F | 5-F | 2-Chlor | 5-(5-Methyl-(1,2,4)-triazol-3-yl) |
| 6e | H | H | Cl | F | 5-F | 2-Chlor | 3-(4H-(1,2,4)-Triazol-3-yl) |
| 6f | H | H | Cl | F | 5-F | 2-OCF ₃ | 4-(5-Hydroxy-1-H-(1,2,4)-triazol-3- yl) |
| 7c | H | H | Cl | F | H | 2-Chlor | 4-(1H-Tetrazol-5-yl) |
| 7d | H | H | Cl | F | 5-F | 2-Chlor | 4-(1H-Tetrazol-5-yl) |
| 7e | H | H | Cl | F | H | 2-OCF ₃ | 4-(1H-Tetrazol-5-yl) |
| 7f | H | H | Cl | F | 5-F | 2-OCF ₃ | 4-(1H-Tetrazol-5-yl) |
| 8c | H | H | Cl | F | H | 2-OMe | 4-(5-Hydroxy-(1,3,4)-oxdiazol-2-yl) |
| 8d | H | H | Cl | F | H | -H | 2-(5-Hydroxy-(1,3,4)-oxdiazol-2-yl) |
| 8e | H | H | Cl | F | 5-F | 2-OMe | 4-(5-Hydroxy-(1,3,4)-oxdiazol-2-yl) |
| 8f | H | H | Cl | F | 5-F | -H | 2-(5-Hydroxy-(1,3,4)-oxdiazol-2-yl) |
| 8g | H | H | Cl | F | H | -H | 2-(1,3,4-Oxdiazol-2-yl) |
| 8h | H | H | Cl | F | 5-F | -H | 2-(1,3,4-Oxdiazol-2-yl) |
| 9e | H | H | Cl | F | H | 2-OMe | 4-(5-Methoxy-2-oxo-1,3,4-oxdiazol- 3-yl) |
| 9f | H | H | Cl | F | H | 2-Me | 4-(5-Methylamino-2-oxo-1,3,4- oxdiazol-3-yl) |
| 9g | H | H | Cl | F | H | 2-Chlor | 4-(5-Methyl-1,3,4-oxdiazol-2-yl) |
| 10c | H | H | Cl | F | 5-F | -H | 2-(5-Amino-1,3,4-oxdiazol-2-yl) |
| 11d | H | H | Cl | F | 5-F | 2-OCF ₃ | 4-(5-Oxo-4,5-dihydro-(1,2,4)- oxdiazol-3-yl) |

| | | | | | | | |
|-----|---|---|----|---|-----|--------------------|---|
| 11e | H | H | Cl | F | H | 2-OCF ₃ | 4-(5-Oxo-4,5-dihydro-(1,2,4)- oxdiazol-3-yl) |
| 11f | H | H | Cl | F | H | -Cl | 4-(5-Oxo-4,5-dihydro-(1,2,4)- oxdiazol-3-yl) |
| 12c | H | H | Cl | F | H | 2-Me | 4-(3-Methyl-5-oxo-pyrazol-1-yl) |
| 13a | H | H | Cl | F | 5-F | -H | 2-(Benzimidazol-2-yl) |
| 13b | H | H | Cl | F | 5-F | -H | 2-(5-Carboxy-fur-2-yl) |
| 13c | H | H | Cl | F | H | -H | 2-(5-Carboxy-fur-2-yl) |
| 14e | H | H | Cl | F | 5-F | 2-Chlor | 5-(6-Methyl-5-oxo-4H-(1,2,4)- triazin-3-yl) |
| 14f | H | H | Cl | F | 5-F | 2-Chlor | 5-(5,6-Dimethyl-(1,2,4)-triazin-3-yl) |

^

Tabelle II

Verbindungen der Formel Ia



Ia

| Bsp. | R5 | (A) _n | R7 | (A) _n | R8 | p | Fp. |
|------|----|----------------------|----|------------------|---------------------|---|-------|
| 15 | F | 5-F | H | H | 3-CONH ₂ | 2 | 216,0 |
| 16 | F | 5-F | H | H | 4-COOH | 2 | 221,7 |
| 17 | F | 5-F | H | H | 3-COOH | 2 | 184,2 |
| 18 | H | 5-F | H | H | 3-COOH | 2 | 205,6 |
| 19 | H | 5-F | H | H | 3-CONH ₂ | 2 | 205,0 |
| 20 | H | 5-F | H | H | 4-COOH | 2 | 230,7 |
| 21 | F | 5-SO ₂ Me | H | H | 3-COOH | 2 | Harz |
| 22 | H | 5-SO ₂ Me | H | H | 3-COOH | 2 | Harz |
| 23 | F | 5-CF ₃ | H | H | 3-COOH | 2 | Harz |
| 24 | H | 5-CF ₃ | H | H | 3-COOH | 2 | Harz |
| 25 | H | 4-Me | H | H | 3-COOH | 2 | 188,4 |
| 26 | F | 4-Me | H | H | 3-COOH | 2 | 184,9 |
| 27 | F | 5-Me | H | H | 3-COOH | 2 | 219,4 |
| 28 | H | 5-Me | H | H | 3-COOH | 2 | 228,3 |
| 29 | F | 5-Cl | H | H | 4-COOMe | 2 | 206,6 |
| 30 | H | 5-Cl | H | H | 4-COOMe | 2 | 211,2 |
| 31 | F | 5-Cl | H | H | 3-COOH | 2 | 203,6 |
| 32 | H | 5-Cl | H | H | 3-COOH | 2 | 215,8 |
| 33 | F | 5-COOMe | H | H | 3-COOH | 2 | 227,3 |

| | | | | | | | |
|----|---|----------------------|----------|---|----------------------|---|-------|
| 34 | H | 5-COOMe | H | H | 3-COOH | 2 | 219,4 |
| 35 | F | 5-F | H | H | 3-COOEt | 2 | Öl |
| 36 | H | 5-F | H | H | 3-COOEt | 2 | 145,2 |
| 37 | F | 5-F | H | H | 3-CONEt ₂ | 2 | Öl |
| 38 | H | 5-F | H | H | 3-CONEt ₂ | 2 | 178,2 |
| 39 | F | 5-F | H | H | 4-COOMe | 2 | 207,0 |
| 40 | H | 5-F | H | H | 4-COOMe | 2 | 187,2 |
| 41 | F | 5-COOMe | H | H | 4-COOMe | 2 | 221,1 |
| 42 | H | 5-COOMe | H | H | 4-COOMe | 2 | 205,3 |
| 43 | H | 5-CF ₃ | H | H | 4-COOH | 2 | 219,9 |
| 44 | F | 5-SO ₂ Me | H | H | 4-COOMe | 2 | 231,5 |
| 45 | H | 5-SO ₂ Me | H | H | 4-COOMe | 2 | 228,2 |
| 46 | H | 5-CF ₃ | H | H | 4-COOH | 2 | 206,3 |
| 47 | F | 5-CF ₃ | H | H | 4-COOMe | 2 | Harz |
| 48 | F | H | H | H | 3-COOH | 1 | Harz |
| 49 | H | 5-CF ₃ | H | H | 4-COOMe | 2 | Harz |
| 50 | F | 5-COOH | H | H | 3-COOH | 2 | 198,4 |
| 51 | F | 5-F | 4-Phenyl | H | 4-COOH | 2 | 241,6 |
| 52 | F | 4-COOH | H | H | 4-COOMe | 2 | 238,6 |
| 53 | F | 4-F | H | H | 4-COONa | 2 | 160,9 |
| 54 | F | H | H | H | 4-COOH | 2 | 221,6 |
| 55 | F | 5-Cl | H | H | 4-COOH | 2 | Harz |
| 56 | H | H | H | H | 4-COOH | 2 | 227,4 |
| 57 | F | 5-F | H | H | 4-COOH(Trissalz) | 2 | 180,6 |
| 58 | F | 5-CF ₃ | H | H | 3-COOEt | 2 | 184,6 |
| 59 | F | 5-F | 4-Phenyl | H | 4-COOMe | 2 | 218,2 |
| 60 | F | 5-F | 4-Phenyl | H | 4-CONH ₂ | 2 | 236,4 |

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel

und sind zur Behandlung von Typ 2 Diabetes, von Insulinresistenz, von Dyslipidämien und des metabolischen Syndroms / Syndrom X geeignet. Weiterhin sind die Verbindungen zur Prophylaxe und Behandlung von arteriosklerotischen Erscheinungen geeignet. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen eingesetzt werden.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

10

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GP_a) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als

- 15 Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde. Um die GP_a Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die
- 20 Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH
- 25 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM MgCl₂·6H₂O) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μ g Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μ M mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μ l dieser Lösung wurden 10 μ l 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL
- 30 Glykogen, sowie 10 μ l einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μ g Protein/ml) und 20 μ l Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch

Zugabe von 10 µl Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (al (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen
5 gemessen: 50 µl einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Ascorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 µl der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung
10 zugegeben.

Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 µM der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

| Bsp. | %Hemmung bei 10 μ M |
|------|-------------------------|
| | |
| 1c | 94 |
| 2c | 94 |
| 3 | 100 |
| 4d | 90 |
| 5e | 9 |
| 6d | 100 |
| 6e | 100 |
| 6f | 98 |
| 7c | 100 |
| 7d | 100 |
| 7e | 100 |
| 7f | 100 |
| 8c | 96 |
| 8d | 100 |
| 8e | 97 |
| 8f | 99 |
| 8g | 98 |
| 8h | 100 |
| 9e | 20 |
| 9f | 54 |
| 9g | 79 |
| 10c | 100 |
| 11d | 100 |
| 11e | 98 |
| 11f | 98 |

| | |
|-----|------|
| 12c | 85 |
| 13a | 48 |
| 13b | 100 |
| 13c | 100 |
| 14e | 97 |
| 14f | 100 |
| 15c | 0,3 |
| 16c | 0,01 |
| 17 | 0,01 |
| 18 | 0,02 |
| 19 | 1,0 |
| 20 | 0,04 |
| 21 | 0,3 |
| 22 | 1,1 |
| 23 | 0,03 |
| 24 | 0,09 |
| 25 | 0,06 |
| 26 | 0,04 |
| 27 | 0,02 |
| 28 | 0,04 |
| 29 | 0,01 |
| 30 | 0,02 |
| 31 | 0,01 |
| 32 | 0,03 |
| 33 | 1,0 |
| 34 | 3,2 |
| 35 | 0,3 |
| 36 | 0,3 |
| 37 | 3,9 |
| 38 | 4,6 |
| 39 | 0,01 |

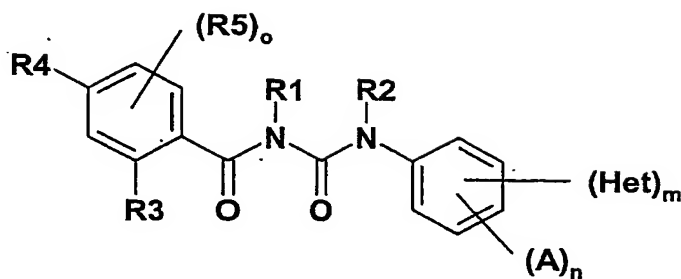
| | |
|----|------|
| 40 | 4,6 |
| 41 | 0,01 |
| 42 | 0,01 |
| 43 | 0,15 |
| 44 | 0,05 |
| 45 | 0,8 |
| 46 | 0,01 |
| 47 | 0,01 |
| 48 | 0,01 |
| 49 | 0,01 |
| 50 | 0,01 |

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch die Senkung des Blutzuckerspiegels bewirken.

5

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

- R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₄)-Alkyl oder N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl; CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-
COOH oder (C₁-C₆)-Alkyl-
COO-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-
COOH, (C₀-C₆)-Alkyl-
COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- A H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkyl-
COOH, (C₀-C₆)-Alkyl-
COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₁₋₂-(C₁-C₆)-Alkyl-, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-

Alkyl, $\text{SO}_2\text{N}-((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$ oder NHCOR_6 , wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyll mehrfach durch F, Cl, Br, COOH , $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{CON}-((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$ oder $\text{OCO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ substituiert sein können;

5

R6

H, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{-Cycloalkyl}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkylen}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkinyll}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkylen-COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkylen-CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-Alkylen-COOH}$, , $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkylen-CONH}_2$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{-Aryl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkylen}-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{-aryl}$, Heteroaryl, $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkylen-heteroaryl}$ oder CO-Heteroaryl , wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkinyll mehrfach mit F, Cl, Br, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})$ oder $\text{N}-((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl})_2$ und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br, NO_2 , CN, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $\text{S-COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})$, $\text{N}-((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl})_2$ oder $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ substituiert sein können;

10

15

n

0, 1, 2 oder 3;

m

1, 2, 3, 4 oder 5;

20 o

0, 1, 2 oder 3;

Het

heterozyklischer 4- bis 7-gliedrigen Ring, der bis zu 4 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei Pyrrol ausgenommen ist und wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7, R8 und R9;

25

R7, R8, R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkenyl}$, $\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkinyll}$, OH, Oxo, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}-((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$, COOH , $\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{CON}-((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-Alkylen-Aryl}$ oder $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkylen-COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$; worin Alkyl, Alkenyl, Alkinyll, Alkylen und Aryl durch COOH , CONH_2 , $\text{CONH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$,

30

CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OCO-(C₁-C₆)-Alkyl, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

und worin 2 der Reste R7, R8 und R9 gemeinsam einen an Het ankondensierten Ring bilden können;

5

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
10 darin bedeuten

R1, R2 H;

R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl oder Br;

15

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN-, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

20

A H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN-, (C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)₁₋₂-(C₁-C₆)-Alkyl-, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂,
25 CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder NHCOR₆, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder OCO-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

30

R6 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-

C_6)-Alkylen-CO-(C_1 - C_6)-alkyl, (C_0 - C_6)-Alkylen-COOH, , (C_1 - C_6)-Alkylen-CONH₂, (C_6 - C_{10})-Aryl, (C_1 - C_4)-Alkylen-(C_6 - C_{10})-aryl, Heteroaryl, (C_1 - C_4)-Alkylen-heteroaryl oder CO-Heteroaryl, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, O-(C_1 - C_4)-Alkyl), COO-(C_1 - C_4 -Alkyl) oder N-((C_1 - C_4)-Alkyl)₂ und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(C_1 - C_4)-Alkyl), S-COO-(C_1 - C_4 -Alkyl), N-((C_1 - C_4)-Alkyl)₂ oder (C_1 - C_6)-Alkyl substituiert sein können;

n 0, 1 oder 2;

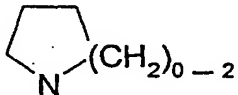
10.

m 1;

o 0 oder 1;

15 Het

Triazolyl, Tetrazolyl, Oxdiazolyl, Pyrazolyl, Benzimidazolyl, Furyl,

Triazinyl oder , wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7, R8 und R9;

R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, (C_1 - C_6)-Alkyl, O-(C_1 - C_6)-Alkyl, O-(C_2 - C_6)-Alkenyl, O-(C_2 - C_6)-Alkynyl, OH, Oxo, O-(C_1 - C_6)-Alkyl, NH₂, NH-(C_1 - C_6)-Alkyl, N-((C_1 - C_6)-Alkyl)₂, COOH, CO-(C_1 - C_6)-Alkyl, COO-(C_1 - C_6)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C_1 - C_6)-Alkyl, CON-((C_1 - C_6)-Alkyl)₂, (C_0 - C_6)-Alkylen-Aryl oder (C_1 - C_6)-Alkylen-COO-(C_1 - C_6)-Alkyl; worin Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkylen und Aryl durch COOH, CONH₂, CONH-(C_1 - C_6)-Alkyl, CON-((C_1 - C_6)-Alkyl)₂, OCO-(C_1 - C_6)-Alkyl, F, Cl, (C_1 - C_6)-Alkyl oder O-(C_1 - C_6)-Alkyl substituiert sein können;

und worin 2 der Reste R7, R8 und R9 gemeinsam einen an Het ankondensierten Ring bilden können;

30

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1, R2 H;

10 R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl oder Br;

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-
 15 Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-
 (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₂-C₆)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl
 und Alkinyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

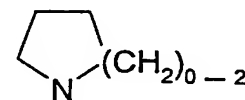
A H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-
 20 C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
 SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

n 0, 1 oder 2;

m 1;

25 o 0 oder 1;

Het Triazolyl, Tetrazolyl, Oxdiazolyl, , Furyl, Triazinyl oder
 wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7, R8 und R9;

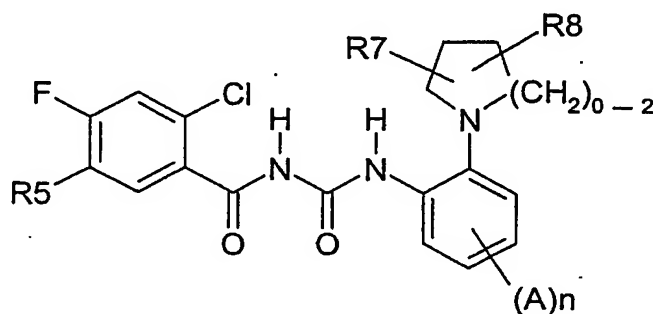


R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, , (C₁-C₆)-Alkyl, OH, Oxo, , NH₂, , COOH, , COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl oder CON-((C₁-C₆)-Alkyl)₂ ; worin Alkyl durch COOH, substituiert sein kann ;

5 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass darin die Verbindungen die Struktur Ia besitzen

10



Ia

worin bedeuten

- 15 R5 H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl,, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- A H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl,, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 20

R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

5 R8 -(C=O)-X

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

m 1, 2;

10

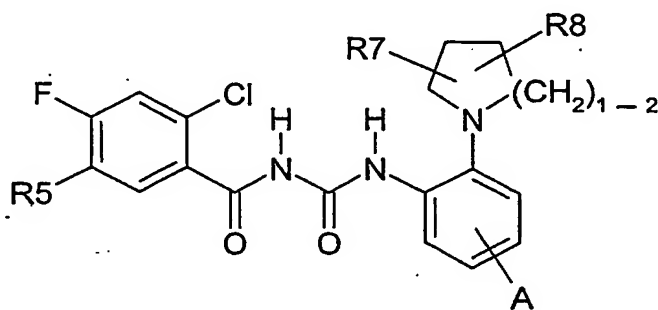
n 1, 2;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15

5. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass darin die Verbindungen die Struktur Iaa besitzen

20



Iaa

worin bedeuten

R5 H, F;

A H, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

5 R7 H, Phenyl;

R8 -(C=O)-X

X OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

10

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder
15 mehreren der Ansprüche 1 bis 5.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

20 8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere
Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,
25 Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitory,
Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-
30 abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH

(Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 5 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 10 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

15 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.

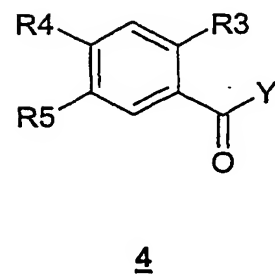
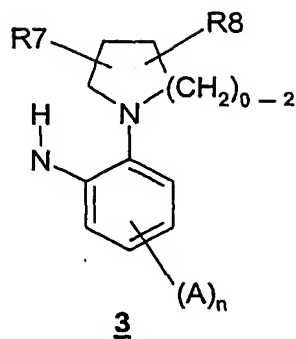
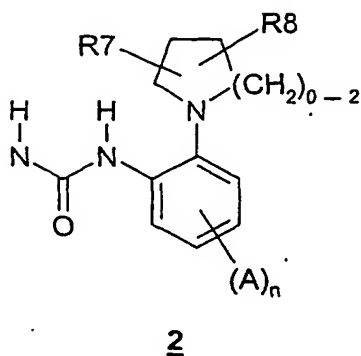
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 20 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

25

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet dass Harnstoffe der Formel 2 oder Anilinderivate der Formel 3 mit Aroyl-isocyanaten, mit reaktiven Säurederivaten, mit Säurechloriden oder mit Anhydriden, der Formel 4,

30



worin R3, R4, R5, R7, R8, A und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt werden.

5

15. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form
10 gebracht wird.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07078

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/62 C07D249/08 C07D257/04 C07D271/10 C07D253/06
C07D231/26 C07D307/68 C07D235/18 A61K31/17 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) claims; table 1 | 1-15 |
| A | EP 0 193 249 A (DUPHAR INT RES) 3 September 1986 (1986-09-03) claims; examples | 1-15 |
| P, Y | DE 101 16 768 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 10 October 2002 (2002-10-10) claims; examples | 1-15 |
| P, Y | WO 02 096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5 December 2002 (2002-12-05) claims; table 1 | 1-15 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 November 2003

Date of mailing of the international search report

27/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07078

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | EP 0 242 322 A (SANDOZ AG ;SANDOZ AG (CH); SANDOZ AG (DE)) 21 October 1987 (1987-10-21) claims; examples ----- | 1-15 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07078

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0194300 | A | 13-12-2001 | DE 10116768 A1 | 10-10-2002 |
| | | | AU 6231801 A | 17-12-2001 |
| | | | BR 0111457 A | 24-06-2003 |
| | | | CA 2411082 A1 | 05-12-2002 |
| | | | CN 1434796 T | 06-08-2003 |
| | | | CZ 20024003 A3 | 12-03-2003 |
| | | | WO 0194300 A1 | 13-12-2001 |
| | | | EP 1294682 A1 | 26-03-2003 |
| | | | HU 0301749 A2 | 29-09-2003 |
| | | | NO 20025879 A | 29-01-2003 |
| | | | SK 17252002 A3 | 02-05-2003 |
| | | | US 2002151586 A1 | 17-10-2002 |
| EP 0193249 | A | 03-09-1986 | AU 601145 B2 | 06-09-1990 |
| | | | AU 5410886 A | 04-09-1986 |
| | | | DK 88186 A | 02-09-1986 |
| | | | EP 0193249 A2 | 03-09-1986 |
| | | | ES 8801896 A1 | 16-05-1988 |
| | | | GR 860542 A1 | 25-06-1986 |
| | | | IE 860511 L | 01-09-1986 |
| | | | JP 61218569 A | 29-09-1986 |
| | | | PH 23163 A | 19-05-1989 |
| | | | ZA 8601446 A | 29-10-1986 |
| DE 10116768 | A | 10-10-2002 | DE 10116768 A1 | 10-10-2002 |
| | | | AU 6231801 A | 17-12-2001 |
| | | | BR 0111457 A | 24-06-2003 |
| | | | CA 2411082 A1 | 05-12-2002 |
| | | | CN 1434796 T | 06-08-2003 |
| | | | CZ 20024003 A3 | 12-03-2003 |
| | | | WO 0194300 A1 | 13-12-2001 |
| | | | EP 1294682 A1 | 26-03-2003 |
| | | | HU 0301749 A2 | 29-09-2003 |
| | | | NO 20025879 A | 29-01-2003 |
| | | | SK 17252002 A3 | 02-05-2003 |
| | | | US 2002151586 A1 | 17-10-2002 |
| WO 02096864 | A | 05-12-2002 | DE 10125567 A1 | 05-12-2002 |
| | | | DE 10207369 A1 | 04-09-2003 |
| | | | WO 02096864 A1 | 05-12-2002 |
| | | | US 2003176497 A1 | 18-09-2003 |
| EP 0242322 | A | 21-10-1987 | AT 83477 T | 15-01-1993 |
| | | | AU 602884 B2 | 01-11-1990 |
| | | | AU 7004887 A | 24-09-1987 |
| | | | BR 8701205 A | 12-01-1988 |
| | | | CN 87102145 A ,B | 30-09-1987 |
| | | | DE 3783070 D1 | 28-01-1993 |
| | | | DE 3783070 T2 | 13-05-1993 |
| | | | DK 134587 A | 19-09-1987 |
| | | | EG 18296 A | 30-10-1992 |
| | | | EP 0242322 A2 | 21-10-1987 |
| | | | ES 2053579 T3 | 01-08-1994 |
| | | | GR 3007051 T3 | 30-07-1993 |
| | | | HU 43941 A2 | 28-01-1988 |
| | | | IE 60258 B1 | 29-06-1994 |
| | | | JP 62230765 A | 09-10-1987 |
| | | | KR 9100042 B1 | 19-01-1991 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07078

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0242322 | A | NZ 219623 A | 26-09-1990 |
| | | PT 84498 B | 10-11-1989 |
| | | PT 84498 A | 01-04-1987 |
| | | SU 1491333 A3 | 30-06-1989 |
| | | TR 23211 A | 21-06-1989 |
| | | US 4950678 A | 21-08-1990 |
| | | ZA 8701996 A | 26-10-1988 |
| <hr/> | | | |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D211/62 C07D249/08 C07D257/04 C07D271/10 C07D253/06
C07D231/26 C07D307/68 C07D235/18 A61K31/17 A61P3/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) Ansprüche; Tabelle 1 --- | 1-15 |
| A | EP 0 193 249 A (DUPHAR INT RES) 3. September 1986 (1986-09-03) Ansprüche; Beispiele --- | 1-15 |
| P,Y | DE 101 16 768 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 10. Oktober 2002 (2002-10-10) Ansprüche; Beispiele --- | 1-15 |
| P,Y | WO 02 096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) Ansprüche; Tabelle 1 --- | 1-15 |
| | --- -/- | |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

11. November 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/11/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Beitr. Anspruch Nr. |
|------------|---|---------------------|
| A | EP 0 242 322 A (SANDOZ AG ;SANDOZ AG (CH); SANDOZ AG (DE)) 21. Oktober 1987 (1987-10-21) Ansprüche; Beispiele ----- | 1-15 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patenzzeichen

PCT/EP 03/07078

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0194300 A | 13-12-2001 | DE 10116768 A1 | 10-10-2002 |
| | | AU 6231801 A | 17-12-2001 |
| | | BR 0111457 A | 24-06-2003 |
| | | CA 2411082 A1 | 05-12-2002 |
| | | CN 1434796 T | 06-08-2003 |
| | | CZ 20024003 A3 | 12-03-2003 |
| | | WO 0194300 A1 | 13-12-2001 |
| | | EP 1294682 A1 | 26-03-2003 |
| | | HU 0301749 A2 | 29-09-2003 |
| | | NO 20025879 A | 29-01-2003 |
| | | SK 17252002 A3 | 02-05-2003 |
| | | US 2002151586 A1 | 17-10-2002 |
| EP 0193249 A | 03-09-1986 | AU 601145 B2 | 06-09-1990 |
| | | AU 5410886 A | 04-09-1986 |
| | | DK 88186 A | 02-09-1986 |
| | | EP 0193249 A2 | 03-09-1986 |
| | | ES 8801896 A1 | 16-05-1988 |
| | | GR 860542 A1 | 25-06-1986 |
| | | IE 860511 L | 01-09-1986 |
| | | JP 61218569 A | 29-09-1986 |
| | | PH 23163 A | 19-05-1989 |
| | | ZA 8601446 A | 29-10-1986 |
| DE 10116768 A | 10-10-2002 | DE 10116768 A1 | 10-10-2002 |
| | | AU 6231801 A | 17-12-2001 |
| | | BR 0111457 A | 24-06-2003 |
| | | CA 2411082 A1 | 05-12-2002 |
| | | CN 1434796 T | 06-08-2003 |
| | | CZ 20024003 A3 | 12-03-2003 |
| | | WO 0194300 A1 | 13-12-2001 |
| | | EP 1294682 A1 | 26-03-2003 |
| | | HU 0301749 A2 | 29-09-2003 |
| | | NO 20025879 A | 29-01-2003 |
| | | SK 17252002 A3 | 02-05-2003 |
| | | US 2002151586 A1 | 17-10-2002 |
| WO 02096864 A | 05-12-2002 | DE 10125567 A1 | 05-12-2002 |
| | | DE 10207369 A1 | 04-09-2003 |
| | | WO 02096864 A1 | 05-12-2002 |
| | | US 2003176497 A1 | 18-09-2003 |
| EP 0242322 A | 21-10-1987 | AT 83477 T | 15-01-1993 |
| | | AU 602884 B2 | 01-11-1990 |
| | | AU 7004887 A | 24-09-1987 |
| | | BR 8701205 A | 12-01-1988 |
| | | CN 87102145 A ,B | 30-09-1987 |
| | | DE 3783070 D1 | 28-01-1993 |
| | | DE 3783070 T2 | 13-05-1993 |
| | | DK 134587 A | 19-09-1987 |
| | | EG 18296 A | 30-10-1992 |
| | | EP 0242322 A2 | 21-10-1987 |
| | | ES 2053579 T3 | 01-08-1994 |
| | | GR 3007051 T3 | 30-07-1993 |
| | | HU 43941 A2 | 28-01-1988 |
| | | IE 60258 B1 | 29-06-1994 |
| | | JP 62230765 A | 09-10-1987 |
| | | KR 9100042 B1 | 19-01-1991 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Anzeichen

PCT/EP 03/07078

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0242322 A | | NZ 219623 A | 26-09-1990 |
| | | PT 84498 B | 10-11-1989 |
| | | PT 84498 A | 01-04-1987 |
| | | SU 1491333 A3 | 30-06-1989 |
| | | TR 23211 A | 21-06-1989 |
| | | US 4950678 A | 21-08-1990 |
| | | ZA 8701996 A | 26-10-1988 |
| <hr/> | | | |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

App. No. 10/795,863
Filed: March 8, 2004
Inventor: SCHOENAFINGER, et al.
Docket No. DEAV2003/0021 US NP
PRIOR ART